

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-140201

(43)公開日 平成5年(1993)6月8日

(51)Int.Cl.<sup>5</sup>  
C 08 B 37/08

識別記号 庁内整理番号  
Z 8615-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 5(全 18 頁)

(21)出願番号 特願平3-335750

(22)出願日 平成3年(1991)11月25日

(71)出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72)発明者 梁木 利男

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

(72)発明者 山口 道広

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

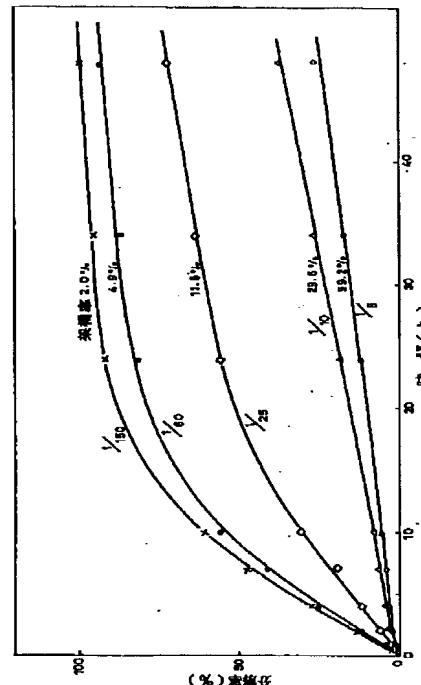
(74)代理人 弁理士 岩橋 祐司

(54)【発明の名称】 架橋ヒアルロン酸ゲル及びその製造方法

(57)【要約】

【構成】 水性液を含む硬化ヒアルロン酸をエポキシ化合物で架橋させてなることを特徴とする架橋ヒアルロン酸ゲル。

【効果】 強固な膜構造で、しかも架橋度を変化させることで生体による分解時間を変化させることができる安全なゲルを提供することができる。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 水性液を含む硬化ヒアルロン酸をエポキシ化合物で架橋させてなることを特徴とする架橋ヒアルロン酸ゲル。

【請求項2】 未架橋エポキシ化合物を含むヒアルロン酸溶液を、pH 2.0~3.8、20~80重量%水溶性有機溶剤存在下におき、硬化ヒアルロン酸を形成した後、架橋処理を行うことを特徴とする架橋ヒアルロン酸ゲルの製造方法。

【請求項3】 ヒアルロン酸溶液をpH 2.0~3.8、20~80重量%水溶性有機溶剤存在下におき、硬化ヒアルロン酸を形成した後、該硬化ヒアルロン酸を未架橋エポキシ化合物溶液に浸漬し、更に架橋処理を行うことを特徴とする架橋ヒアルロン酸ゲルの製造方法。

【請求項4】 架橋ヒアルロン酸ゲルを油性基剤でコーティングしたことを特徴とする架橋ヒアルロン酸ゲル。

【請求項5】 ヒアルロン酸溶液を油性基剤中に分散させ、pH 2.0~3.8、20~80重量%の水溶性有機溶剤を添加してヒアルロン酸をゲル化し、該硬化ヒアルロン酸を未架橋エポキシ化合物溶液に浸漬した後、架橋処理することを特徴とするコーティング架橋ヒアルロン酸ゲルの製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明はゲル、特に人体中にも含まれるヒアルロン酸を用いて形成した架橋ヒアルロン酸ゲルおよびその製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】高分子有機物質を用い、各種ゲル組成物が形成され、食品、医薬、医薬部外品等各種分野に用いられている。これらのゲル組成物は、特に生体内投与される場合には、一般に天然物ないし天然物の加工品が用いられているが、生体に負担を与えずに分解可能なゲル組成物が望まれる。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】ところで、従来のゲルは天然物由来の場合にも、その起源が植物である場合が多く、特に人体に適用される場合には、より人体内成分に近い成分によるゲルの形成が要望されている。

【0004】一方、人体を代表とする生体には、高分子物質としてコンドロイチン硫酸或いはヒアルロン酸等が知られており、特にヒアルロン酸は微生物による大量生産も可能であり、各種薬効も有することから、近年注目を集めている。しかしながら、ヒアルロン酸は曳糸性、粘弹性を有することは知られている（特開昭60-233101号等）ものの、未だゲル形成に用いることはできぬものであった。本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は本来、生体内であるヒアルロン酸を用いたゲル及びその製造方法を提供することにある。

10

2

## 【0005】

【課題を解決するための手段】前記目的を達成するため本発明者らが銳意検討した結果、生体内成分であるヒアルロン酸を特定条件下におくとゲルを形成し、更にエポキシ化合物により架橋することで強固で耐酵素分解性の高い架橋ヒアルロン酸ゲルが得られることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】すなわち、本出願の請求項1記載の架橋ヒアルロン酸ゲルは、水性液を含む硬化ヒアルロン酸をエポキシ化合物で架橋させてなることを特徴とする。また、請求項2記載の架橋ヒアルロン酸ゲルの製造方法は、未架橋エポキシ化合物を含むヒアルロン酸溶液を、pH 2.0~3.8、20~80重量%水溶性有機溶剤存在下におき、硬化ヒアルロン酸を形成した後、架橋処理を行うことを特徴とする。

【0007】請求項3記載の架橋ヒアルロン酸ゲルの製造方法は、ヒアルロン酸溶液をpH 2.0~3.8、20~80重量%水溶性有機溶剤存在下におき、硬化ヒアルロン酸を形成した後、該硬化ヒアルロン酸を未架橋エポキシ化合物溶液に浸漬し、更に架橋処理を行うことを特徴とする。請求項4記載の架橋ヒアルロン酸ゲルを油性基剤でコーティングしたことを特徴とする。

【0008】請求項5記載のコーティング架橋ヒアルロン酸ゲルの製造方法は、ヒアルロン酸溶液を油性基剤中に分散させ、pH 2.0~3.8、20~80重量%の水溶性有機溶剤を添加して、ヒアルロン酸を硬化し、該硬化ヒアルロン酸を未架橋エポキシ化合物溶液に浸漬した後、架橋処理することを特徴とする。

【0009】以下、本発明の構成を更に詳細に説明する。本発明者らがヒアルロン酸の特性について検討したところ、ヒアルロン酸水溶液を低pH下で水溶性有機溶剤に接触させることによりゲル化することを見出した。前記水溶性有機溶剤には脱水性もあるが、ゲル形成前のヒアルロン酸水溶液よりヒアルロン酸ゲルの方が重量が減少するとは限らない。このため、単に脱水によるゲル化とは考えられず、本発明者らは低pH下で水溶性有機溶剤に接触させた場合に形成されるゲル状ヒアルロン酸を硬化ヒアルロン酸と呼ぶこととした。なお、前記水溶性有機溶剤としては、メタノール、エタノール、イソプロピロパノール、アセトン等が挙げられ、この内人体に対する影響が少ない点等からエタノールが好ましい。

【0010】この水溶性有機溶剤の濃度は20~80重量%であることが好適である。20重量%以下であると、ゲル化が起こらず、80重量%以上であるとヒアルロン酸が沈殿してしまうことが多い。また、ゲル化させる際のpHは2.0~3.8が好適である。この範囲を越えるとゲル化が生じず、溶解しない沈殿を生じてしまうことが多い。なお、ヒアルロン酸を溶解する溶媒としては、水はもちろん、エチレングリコール、グリセリン等を用いることも可能である。そして、ヒアルロン酸ゲ

30

50

ルには、ヘパリン、コラーゲン等の他の高分子を共存させることによりゲル構造が強化される。また、抗ヒスタミン剤等の薬剤を添加することも可能である。

【0011】また、本発明において硬化ヒアルロン酸をエボキシ化合物により均一架橋ないし表面架橋することで、より強固で耐酵素分解性に優れた架橋ヒアルロン酸ゲルを得ることができる。更に、油性物質等でヒアルロン酸ゲルをコーティングすることにより、耐水性が大幅に向上升す。この際に用いられる油性物質には特に制限がなく、流動パラフィン、油脂、脂肪酸、脂肪酸エステル、シリコン油等各種の成分を用いることができる。

【0012】

【実施例】以下、図面に基づき本発明の好適な実施例を説明する。なお、本発明は実施例に限定されるものではない。また配合量は特に指定がない限り、重量%で示す。

#### 【硬化ヒアルロン酸の製造】

##### pHと粘度

まず、pHとヒアルロン酸の粘度の関係について検討した。すなわち、0.1~1重量%のヒアルロン酸溶液を、塩酸添加ないし0.1Mリン酸緩衝液でpHを調製し粘度を測定した。なお、粘度はE型粘度計を用い、25°Cで測定した。

【0013】結果を図1(塩酸調製)及び図2(リン酸緩衝液)に示す。同図より明らかなように、pH0から急激に粘度が上昇し、pH2.3~2.5附近で極大値を示し、pH4附近で極小値を示した後、更に粘度は上昇する。そこで、本発明者らはpH2.3付近の粘度極大値に注目し、このpH域でヒアルロン酸が何等かの構造変化を起こすものと考えて更に検討を進めた。

#### 【0014】ヒアルロン酸濃度とゲル形成能

一般にゲルを形成するには加熱-冷却等のトリガーが要求される。そこで、本発明者らはゲル形成の一手段として水溶性有機溶剤の添加を試みた。この結果、前述した特異的pH域を中心として良好なゲルを形成することを見出した。図3には水溶性有機溶剤として50%エタノールを用い、ヒアルロン酸(平均分子量120万)の濃度を変化させてゲルを形成した場合の、該ゲルのヤング率が示されている。

【0015】同図より明らかなように、ヒアルロン酸濃度1.0%の場合にはpH2.0~3.3程度でゲルが形成され、pH2.0より低い場合にはヒアルロン酸が沈殿てしまい、pH3.3を越える場合には溶解してしまう。また、ヒアルロン酸濃度0.6%の場合にはpH2.0~2.8でゲルが形成され、ヒアルロン酸濃度0.3%の場合にはpH2.1~2.6でゲルが形成されるが、ヒアルロン酸濃度0.1%の場合にはゲルが形成されない。なお、ゲルのヤング率はいずれのヒアルロン酸濃度でも、ゲル形成領域ではpHが低いほど高くなる傾向にある。

【0016】一方、ゲルの収縮率は図4に示すようになる。すなわち、ヒアルロン酸溶液をエタノール溶液に投入する前の重量をW<sub>0</sub>、投入して形成されたゲルの重量をWとする。従って、W/W<sub>0</sub>は有機溶剤投入前後での保水比を示す。同図より明らかのように、前記ヤング率とは逆の結果を示し、いずれの濃度領域でもpHが上昇するほどW/W<sub>0</sub>が大きくなる傾向にある。

【0017】すなわち、pH2.0~2.5付近ではW/W<sub>0</sub><1であり、ゲル化により脱水が起きていることが示唆されるが、pH2.5以上ではW/W<sub>0</sub>>1であり、50%アルコール水溶液ではむしろ吸液が行なわれていることが示唆される。このようにW/W<sub>0</sub>>1であってもゲル形成が行なわれる事から、有機溶剤の添加によるゲル化は単に脱水によるものではなく、ヒアルロン酸自体の構造変化が要因であることが理解させる。

【0018】また、図5にはゲル1cm<sup>-3</sup>当たりのヒアルロン酸重量% (ゲル化後:Cf) が示されている。同図より、ヒアルロン酸の濃度が高いほど、またpHが低いほど単位体積当たりのヒアルロン酸量は減少しており、含液率の高いゲルを得ることができる。以上の結果、エタノール50%区ではゲル形成領域はヒアルロン酸濃度が高いほど広くなるが、ゲル形成が行なわれるpH域は2.0~3.3程度である。またヒアルロン酸0.1%ではゲル化せず、0.3%以上が必要である。次にエタノール濃度を80%にして同様の試験を行った。結果を図6~8に示す。

【0019】各ゲルの物性の傾向自体は前記エタノール濃度50%の場合とほぼ同様であるが、ゲル形成pH領域はむしろヒアルロン酸濃度が高くなるに従って狭くなる傾向にあり、ヒアルロン酸濃度1.0%の場合にはpH2.0~2.8、ヒアルロン酸濃度0.6%の場合にはpH2.0~3.0、ヒアルロン酸濃度0.3%の場合にはpH2.0~3.8程度でゲル形成が可能で、更にヒアルロン酸0.1%の場合にもpH2.3でゲル形成が可能であることが確認された。

【0020】なお、エタノール濃度が80%の場合にはゲル形成領域以上ないし以下のpH濃度ではいずれも沈殿を生じてしまう。また、エタノール50%の場合と比較してW/W<sub>0</sub>は小さくなり、一方脱水が進行することから単位ゲル容積当たりのヒアルロン酸濃度及びヤング率は増加する。以上の結果から、ゲル形成に必要なヒアルロン酸濃度は0.1%が下限であり、ヒアルロン酸濃度0.3%未満では有機溶剤濃度を80%程度とすることが必要である。また、ゲル形成の際のpHは2.0~3.8程度が好適である。

#### 【0021】有機溶剤濃度とゲル形成能

次に水溶性有機溶剤濃度とゲル特性について検討を進めた。すなわち、20~100%のエタノール濃度の水溶液に3N-HClを滴下し、pHを2.35±0.03に調製した液100mlを、あらかじめビーカーの中にと

った1%ヒアルロン酸(平均分子量120,000)水溶液5gの上に上層させ、ゲル化させた。図9にはエタノール濃度と、ヤング率、保水比及びゲル中ヒアルロン酸濃度の関係が示されている。同図よりエタノール濃度が40%~80%でゲル形成が可能であることが理解される。

【0022】なお、ヒアルロン酸濃度を低下させれば、エタノール濃度が90%程度でもゲル形成が可能であるが、脱水作用によりゲル中ヒアルロン酸濃度は殆ど変化がなくなってしまう。このため、ヒアルロン酸ゲルを形成する際の現実的な有機溶剤濃度は40~80%である。

#### 【0023】ヒアルロン酸の分子量とゲル形成能

次に、ヒアルロン酸の濃度とゲル形成能について検討した。図10にはヒアルロン酸の平均分子量を180万~58万とした場合に、pH2.35、エタノール濃度80%の条件下に形成されたゲルの特性を示す。同図より明らかなように、ヤング率はヒアルロン酸の濃度が高いほど、また分子量が大きいほど高くなる傾向が強い。

【0024】一方、図11に示すように保水比(W/W)は分子量が大きいほど小さくなる傾向にあるが、ヒアルロン酸の初期濃度(Ci)への依存は小さいことが理解される。なお、図12より明らかなように、ゲル単位容積当たり同一のヒアルロン酸濃度であると、ヤング率はヒアルロン酸の分子量にあまり依存しない。\*

\*【0025】[硬化ヒアルロン酸の架橋]前述のようにして形成される硬化ヒアルロン酸を、更にエポキシ化合物により架橋することで、強固で且つ耐酵素分解性に優れた架橋ヒアルロン酸ゲルを得ることができる。この架橋は硬化ヒアルロン酸の全体を均一に架橋する均一架橋と、硬化ヒアルロン酸の表面のみを架橋する表面架橋のいずれでもよい。

#### 【0026】硬化ヒアルロン酸の均一架橋

ヒアルロン酸に2.5%グリセロールポリグリシルエーテル(架橋エポキシ化合物:デナコールEX-313™)を下記表1に示す所定量、20%リン酸1アンモニウムを0.1ml添加し、pH2.4の50%エタノール水溶液中に注入した。そして、得られた硬化ヒアルロン酸を、120°CでエポキシのIR-ピークが消失するまで加热乾燥し、均一架橋ヒアルロン酸ゲルを得た。この均一架橋ヒアルロン酸ゲルについて、次のようにして対酵素性を調べた。

【0027】すなわち、架橋ヒアルロン酸ゲルを小さく刻んで60°Cで攪拌し、架橋ヒアルロン酸ゲルとして1.0mg/2mlの濃度とする。そして、ヒアルロニダーゼを50UNIT/ml添加し、8ml試験管で酵素分解を行い、分解反応の結果生成したグルクロン酸残基をカルバゾール・硫酸法にて定量した。

【表1】

	エポキシ化合物/ヒアルロン酸比				
	1/5	1/10	1/20	1/40	1/80
2.5%W/Vエポキシ化合物	1.6	0.8	0.4	0.2	0.1
1%ヒアルロン酸			20.0g		
架橋率	59.2	29.6	11.8	4.9	2.0

時間と分解率の関係を図13に示す。同図より架橋率が高くなるとヒアルロニダーゼによる分解が遅延し、耐酵素分解性が向上することが理解される。この結果、例えば本実施例にかかる架橋ヒアルロン酸に薬効成分を包含させて体内投与した場合、架橋率によって任意の分解速度を得ることができる。従って、薬効成分の効果を長時間持続させることなどが可能となる。

【0028】硬化ヒアルロン酸ゲルの表面架橋

※净後、120°Cで加熱乾燥した。なお、加熱時間は、FT-IRでエポキシピークが消失するまでとした。この方法によれば、硬化ヒアルロン酸ゲルの表面にのみ架橋を形成することができる。そして、前記耐酵素分解性により、体内で所定時間後に包含薬効成分を一時に放出することが可能となる。

1%ヒアルロン酸溶液20gに20%リン酸1アンモニウム1.0mlを加え、pH2.4の50%エタノール水溶液中に注入して硬化ヒアルロン酸を得た。そして、20gグリセロールポリグリシルエーテル/100mlエタノール溶液中へ前記硬化ヒアルロン酸をそれぞれ、0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 16.0, 32.0時間浸漬した。

【0029】次に、エタノールで硬化ヒアルロン酸を洗※50

以上のように本発明にかかる架橋ヒアルロン酸ゲルの形成方法によれば、生体内に普遍的に存在するヒアルロン酸を原料として良好なゲルを形成することができ、生体への影響が極めて少ないゲルを提供することができる。また、本架橋法ではヒアルロン酸を酸性下で処理することができるので、ヒアルロン酸を著しく分解することができなく、しかも架橋度を大きくすることができる。なお、本発明にかかるヒアルロン酸ゲルは、次に示すような各種処理が可能である。

【0030】[コーティングゲルの製造]本発明にかか

るヒアルロン酸ゲルは、例えば油性基剤中でヒアルロン酸水溶液を分散させ、pH調製した有機溶剤を添加することにより、油性基剤によりコーティングされたゲルを形成することができ、更にこの硬化ヒアルロン酸をエポキシ化合物で架橋することにより気中安定性を向上させることも可能である。すなわち、流動パラフィン中に1%ヒアルロン酸溶液を添加し、ホモミキサーで攪拌する。この結果、流動パラフィン中に微細なヒアルロン酸が分散した状態が得られる。この後、pH 2.4の50%エタノール水溶液を添加して攪拌・放置する。そして、余剰の流動パラフィンを除去し、硬化ヒアルロン酸を得る。

【0032】この硬化ヒアルロン酸をリン酸1ナトウリム(pH 4.5触媒)およびグリセリンジグリシジルエーテルのエチルアルコール溶液に3時間浸漬し、この後エチルアルコールで洗浄し、120℃で加熱乾燥する。なお、加熱乾燥はFT-IRでエポキシピークが消失するまで行った。この表面架橋ヒアルロン酸ゲルは流動パラフィンにコーティングされており、空気中に長時間放置してもゲル状態に変化を生じることが少なく、しかもゲルの微細化(粒子径100μm程度)を行なうことができ、更に水中でも安定であるという利点を有する。

【0033】[微細ゲルの製造] 非水溶性有機溶剤中に、界面活性剤を添加したヒアルロン酸溶液を分散させ、pH調製した有機溶剤を添加することにより、極めて微細なヒアルロン酸ゲルを形成することができる。すなわち、N-ヘキサン中に、SPAN 20<sup>TM</sup>(界面活性剤)を添加した1%ヒアルロン酸水溶液を投入し、500rpmでスターラ搅拌する。この結果、N-ヘキサン中に微細なヒアルロン酸溶液が分散した状態が得られる。そしてpH 2.4の50%エタノール水溶液を添加して攪拌・放置する。この後、余剰のN-ヘキサンを除去し、硬化ヒアルロン酸を得る。

【0034】この硬化ヒアルロン酸をリン酸1ナトウリム(pH 4.5触媒)およびグリセリンジグリシジルエーテルのエチルアルコール溶液に3時間浸漬し、この後エチルアルコールで洗浄後、120℃で加熱乾燥する。なお、加熱乾燥はFT-IRでエポキシピークが消失するまで行った。この場合には、粒子径10μm以下の微細ヒアルロン酸ゲルを得ることができる。

【0035】以上のようにして製造されたヒアルロン酸ゲルは、例えば次のような用途に用いることができる。  
 (1)新剤型化粧料(マイクロスフィア、球状、紐状、膜状等)  
 (2)安定なマルチアルエマルジョン(O/W/O型エマルジョン等)への配合

(3)薬剤、保湿剤、コラーゲン等を内包したヒアルロン酸マイクロスフィア(プレシェーブローション、ネイルエナメル、ファンデーション等)

- (4)ヒアルロン酸/抗ヒスタミン剤の非アレルギー粉末点鼻薬等
- (5)ソフトカプセル(2層にして内相に油性薬剤を包含させる)
- (6)歯槽膿漏治療用ヒアルロン酸膜
- (7)ホルモン生体埋め込み徐放基剤
- (8)シリカ表面被覆クロマト用樹脂
- (9)抗体ラベルヒアルロン酸ナノスフェア
- (10)血液抗凝固膜(ヒアルロン酸/ヘパリン)

次に、これらの架橋ヒアルロン酸ゲルを応用したより具体的な実施例について説明する。

【0036】実施例1 ビタミンA-パルミテート内包ヒアルロン酸マイクロカプセル

1,3-ブチレンジコール2.5g、純水5g、HCO-60 2.5gの混合溶液に、ビタミンA-パルミテート5gを溶解した流動パラフィン50gをO/W乳化した。このエマルジョン20gに等量の1.5%ヒアルロン酸、20%リン酸1アンモニウム1.0ml、および2.5w/v%グリセロールポリグリシジルエーテル0.5mlを溶解し、更にそれをシリコンオイル中へ攪拌下に分散した。これにpH 2.0の90%エタノールを加え、エマルジョン液滴を硬化後、120℃でエポキシのIRピークが消失するまで加熱した。そして、20%KOHで中和し、済過、エタノール洗浄して、平均粒径200μmのビタミンA-パルミテート内包ヒアルロン酸マイクロカプセルを調製した。

【0037】こうして得たマイクロカプセルを流動パラフィン中に分散させ、50℃保存におけるビタミンA-パルミテートの安定性を調べた。カプセル化せず、流動パラフィンに直接ビタミンA-パルミテートを溶解した系を対照として、液体クロマトにより残存率を分析した。その結果、対照の場合、一ヶ月後には40%程度しか残存していないのに対し、カプセル化した場合、80%以上残っていることが確認された。すなわち、カプセル化することでビタミンA-パルミテートの酸化が抑制された。

【0038】実施例2 リノール酸エチル内包ヒアルロン酸マイクロカプセル

ビタミンA-パルミテートの代りにリノール酸エチルを用いることを除いて、実施例1と同様の操作で、リノール酸エチル内包ヒアルロン酸マイクロカプセルを調製した。本カプセルを流動パラフィン中に分散して、50℃における安定性試験を実施した結果、一ヶ月後でもリノール酸エチルが95%以上残存することを確認した。すなわち、実施例1と同様、カプセル化することで酸化が抑制された。

【0039】実施例3 薬物内包ヒアルロン酸微粉末  
 抗アレルギー剤であるフマル酸ケトフェン微粉末(250メッシュ篩下)1g及び20%リン酸1アンモニウム1.0mlを1.0%ヒアルロン酸水溶液10g中に均

一に分散し、それを流動バラフィン中に滴下し、高速で攪拌した。これにpH 2.4の60%メタノール水溶液を加え、液滴を固化した後、20gグリセロールポリグリシルエーテル/100mlエタノール中に浸漬し、汎過後120°Cで加熱乾燥した。こうして得たマル酸ケトチフェン内包ヒアルロン酸粉末の平均粒径は約300μmであった。

## 【0040】

【発明の効果】以上説明したように本発明にかかる架橋ヒアルロン酸ゲルによれば、強固な膜構造で、しかも架橋度を変化させることで生体による分解時間を変化させることができる安全なゲルを提供することができる。

## 【図面の簡単な説明】

## 【図1】

【図2】ヒアルロン酸溶液を低pHにおいていた場合の、pHと粘度の関係を示す説明図である。

【図3】50%エタノール、低pHで形成したヒアルロン酸ゲルのヤング率を示す説明図である。

【図4】50%エタノール、低pHで形成したヒアルロン酸ゲルの保水比を示す説明図である。

## 【図5】50%エタノール、低pHで形成したヒアルロ

ン酸ゲルの、単位ゲル容積中のヒアルロン酸量を示す説明図である。

【図6】80%エタノール、低pHで形成したヒアルロン酸ゲルのヤング率を示す説明図である。

【図7】80%エタノール、低pHで形成したヒアルロン酸ゲルの保水比を示す説明図である。

【図8】80%エタノール、低pHで形成したヒアルロン酸ゲルの、単位ゲル容積中のヒアルロン酸量を示す説明図である。

【図9】エタノール濃度と、ヒアルロン酸ゲルのヤング率、保水比、単位ゲル容積中のヒアルロン酸量を示す説明図である。

【図10】各種分子量のヒアルロン酸のゲル形成前濃度とヤング率の関係を示す説明図である。

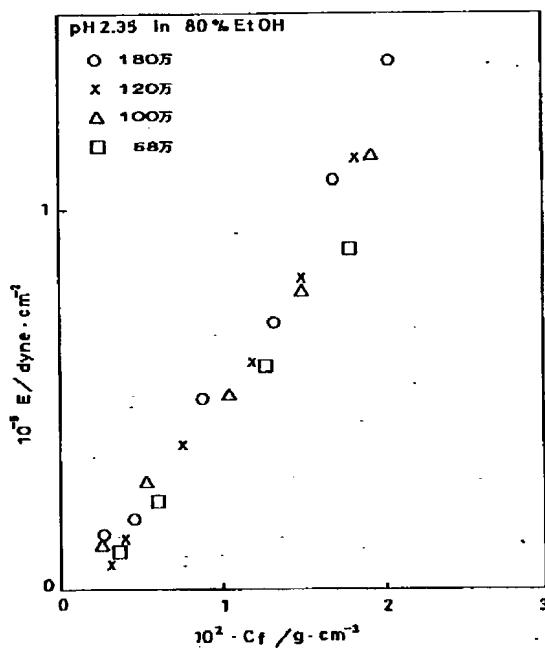
【図11】各種分子量のヒアルロン酸のゲル形成前濃度と保水比の関係を示す説明図である。

【図12】各種分子量のヒアルロン酸ゲルの、単位ゲル容積中のヒアルロン酸量を示す説明図である。

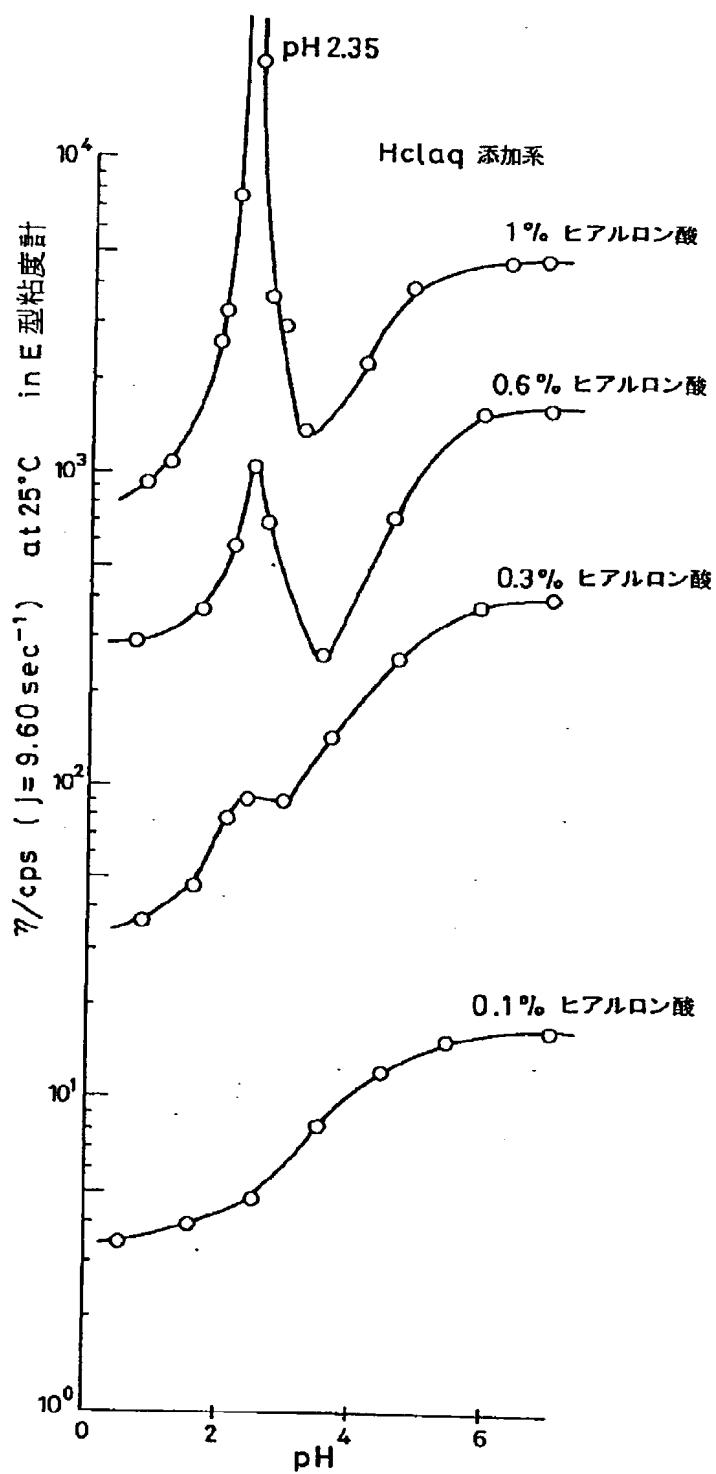
【図13】架橋ヒアルロン酸ゲルの、架橋度と耐酵素分解性の関係を示す説明図である。

20

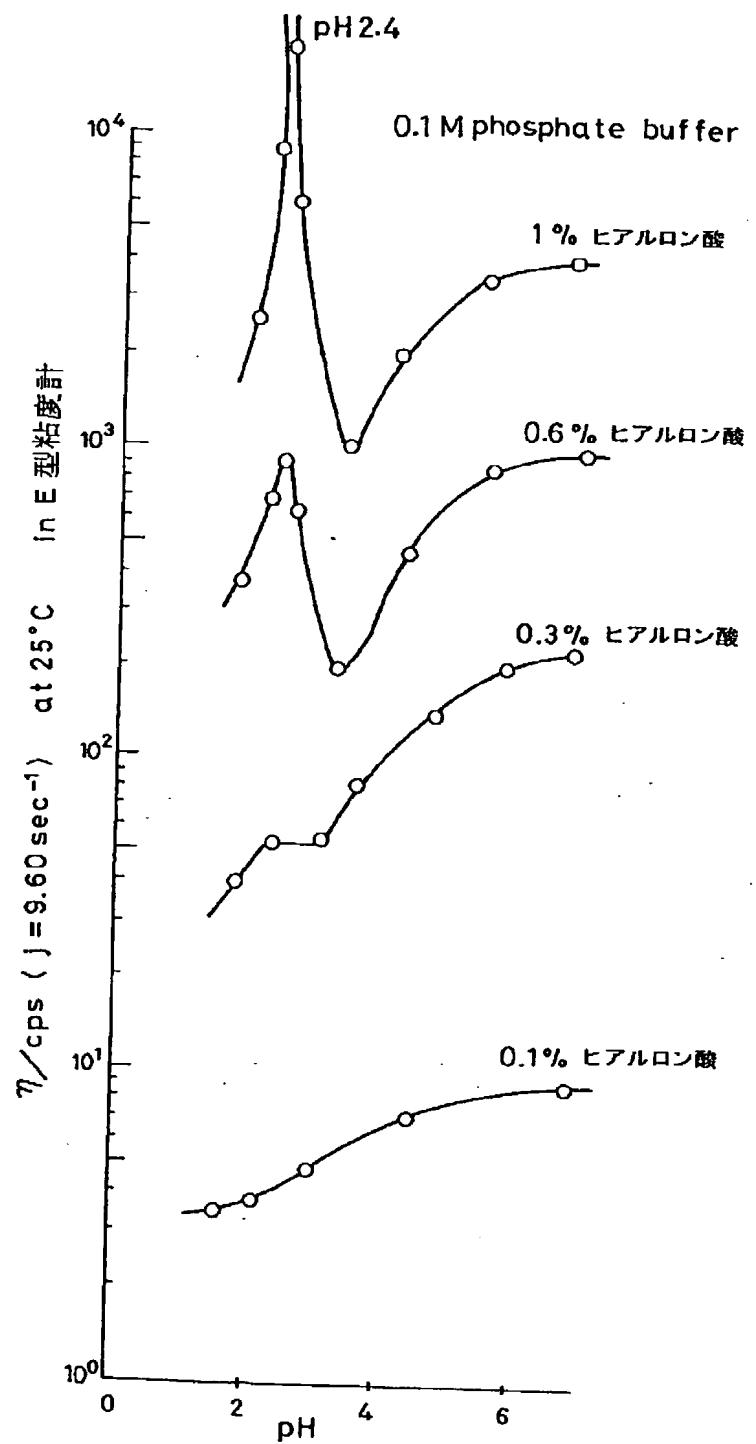
【図12】



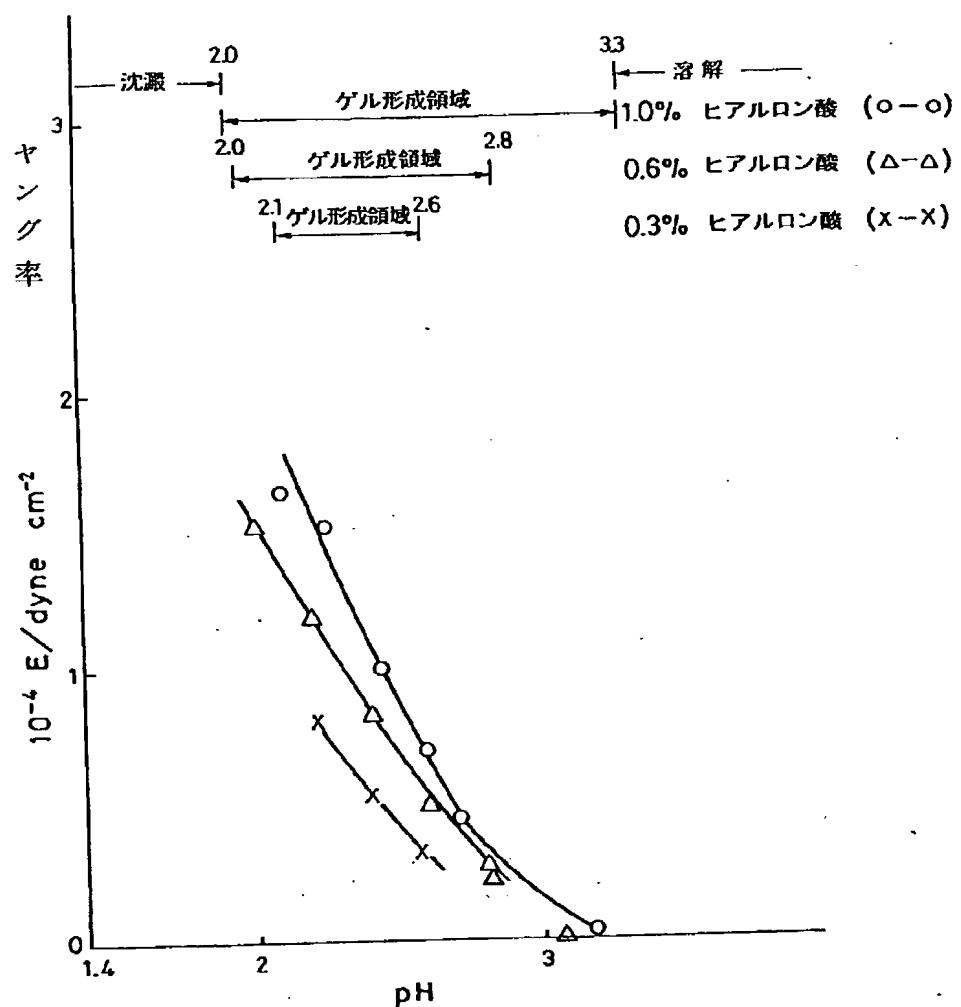
【図1】



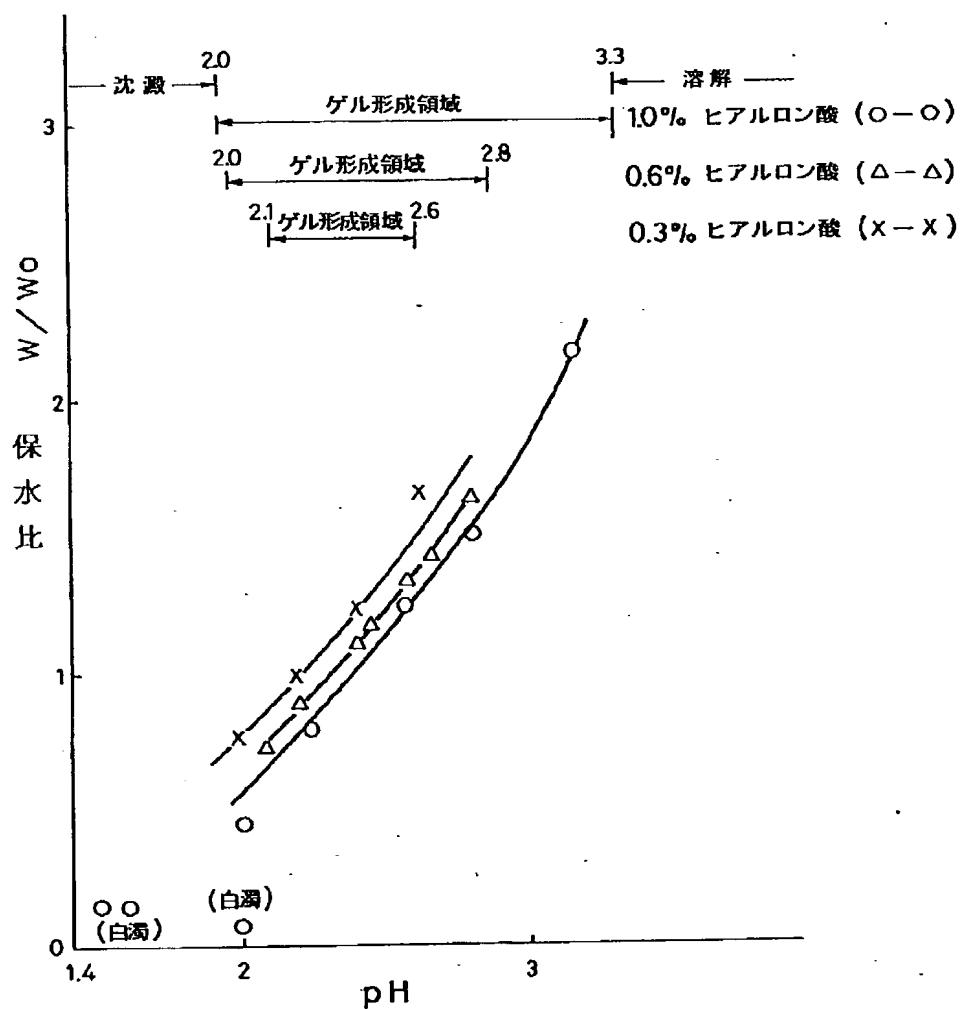
【図2】



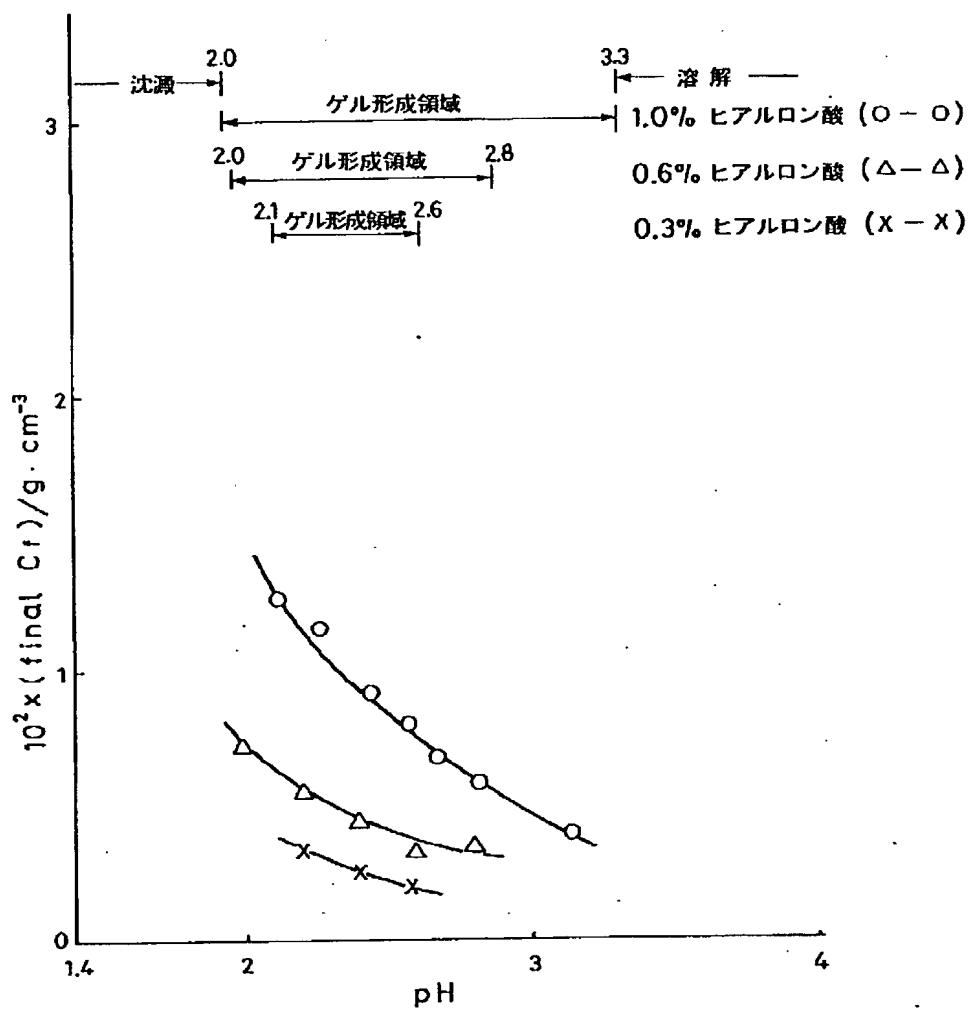
【図3】



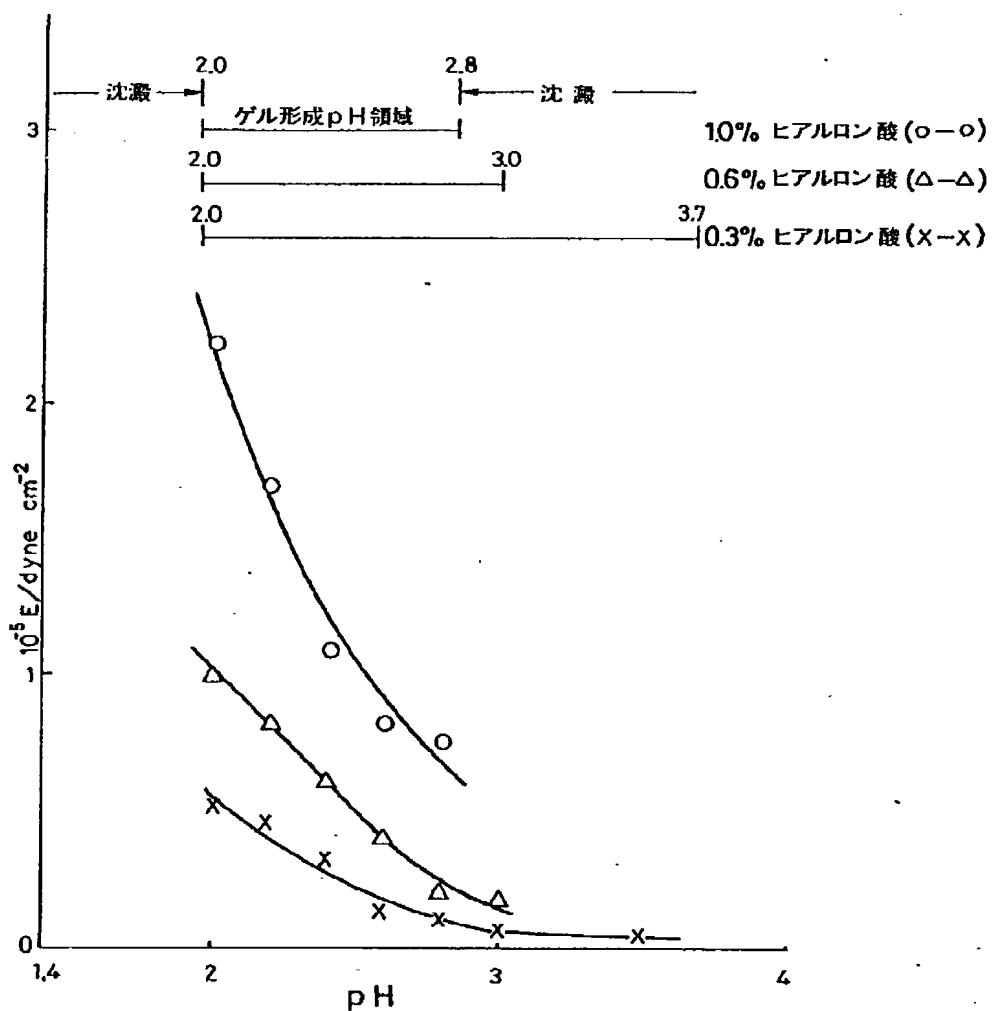
【図4】



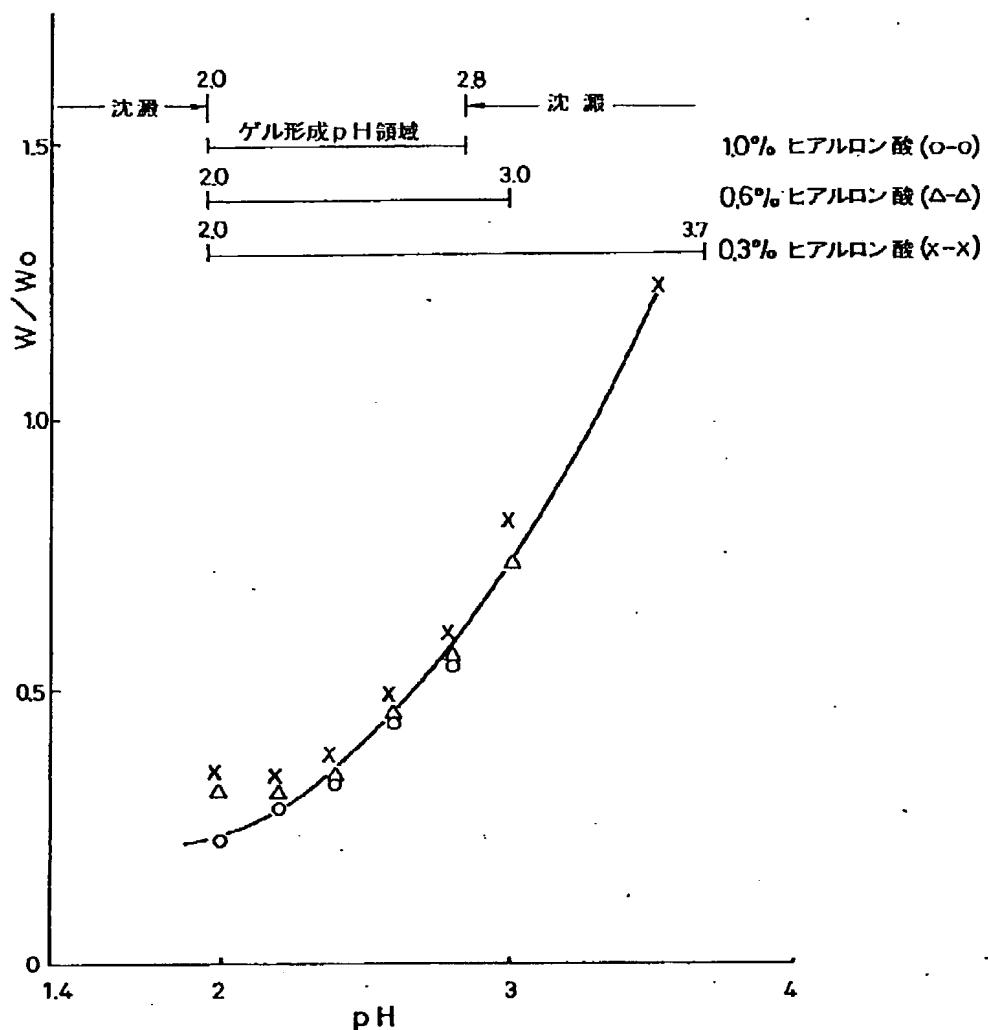
【図5】



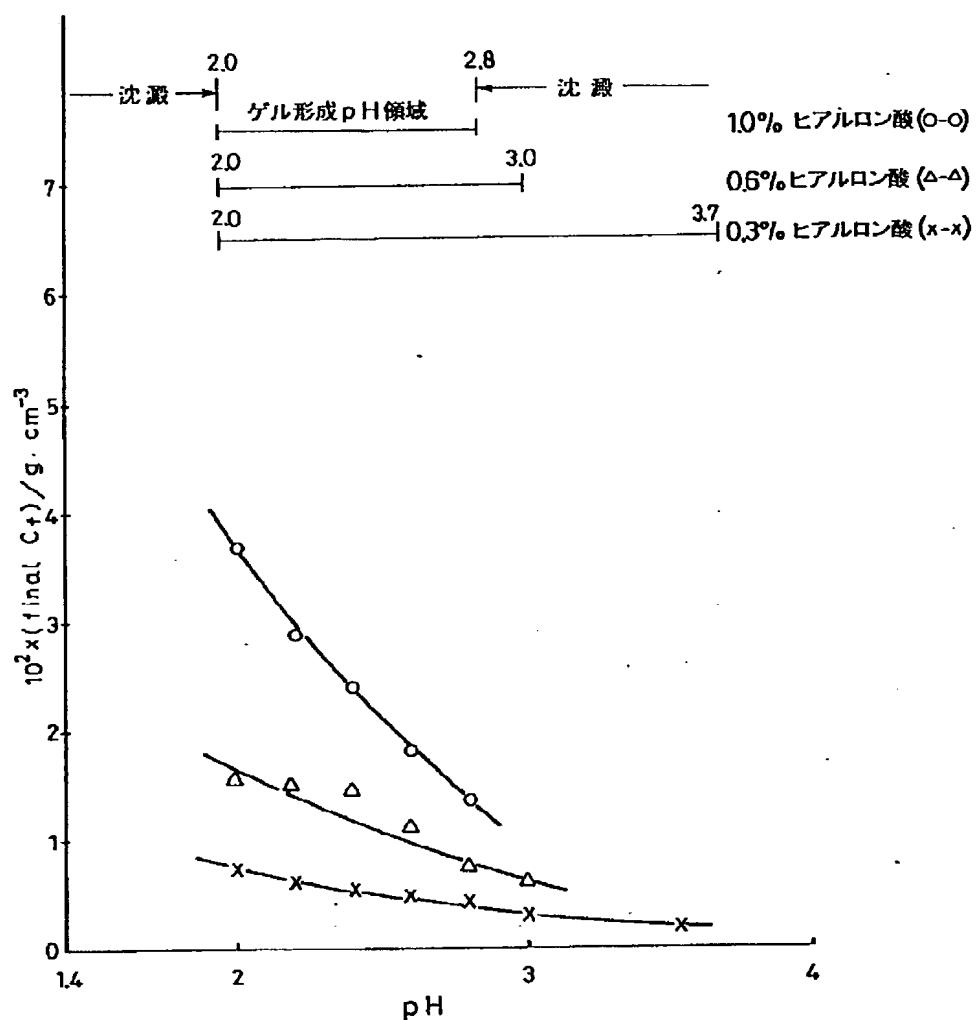
【図6】



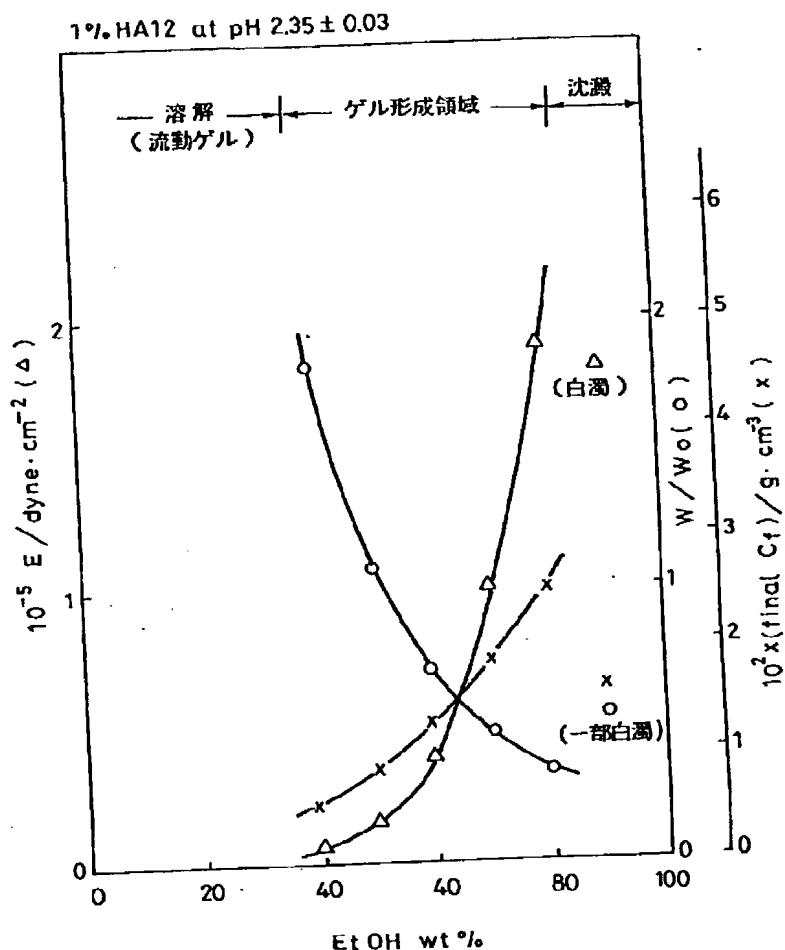
【図7】



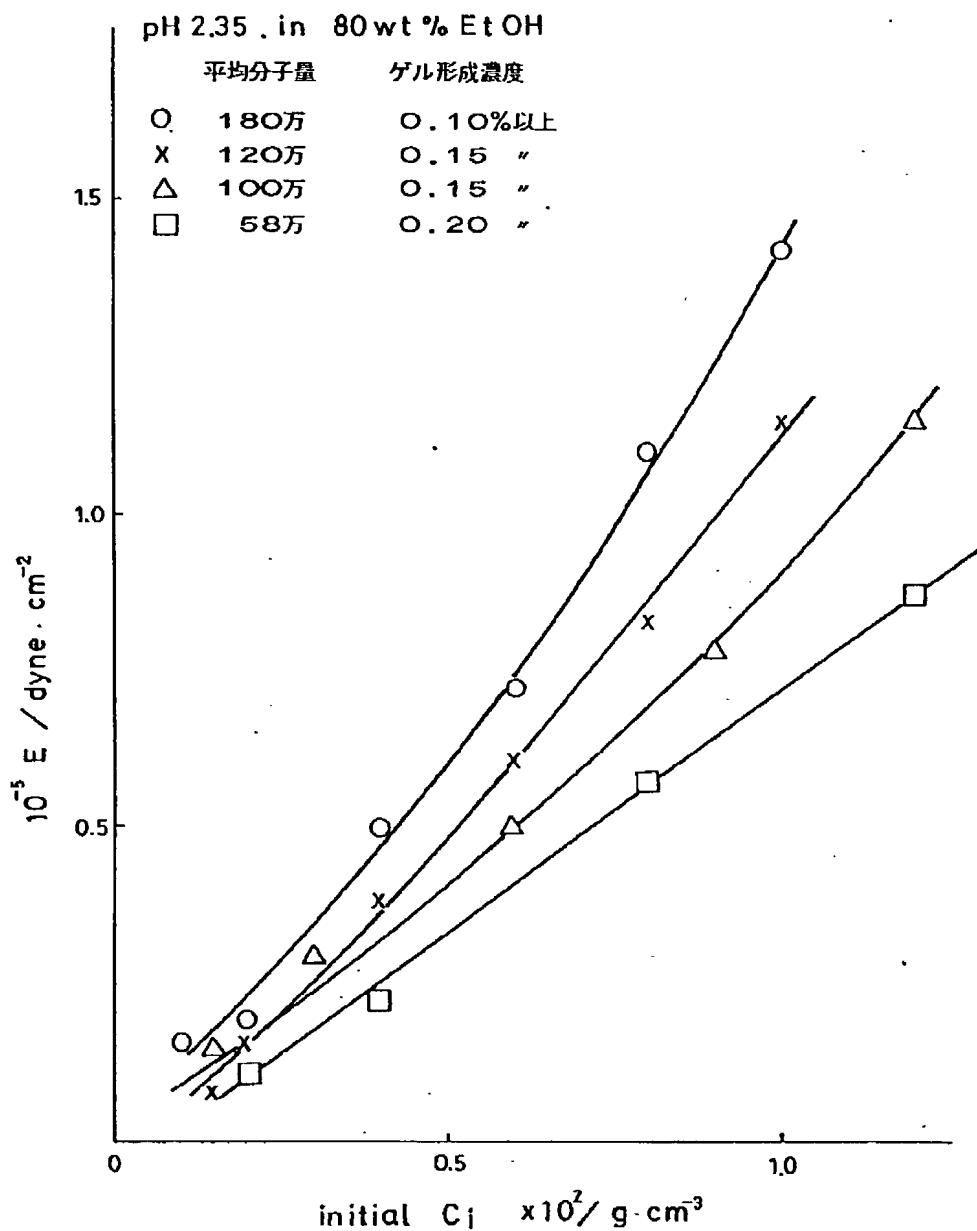
【図8】



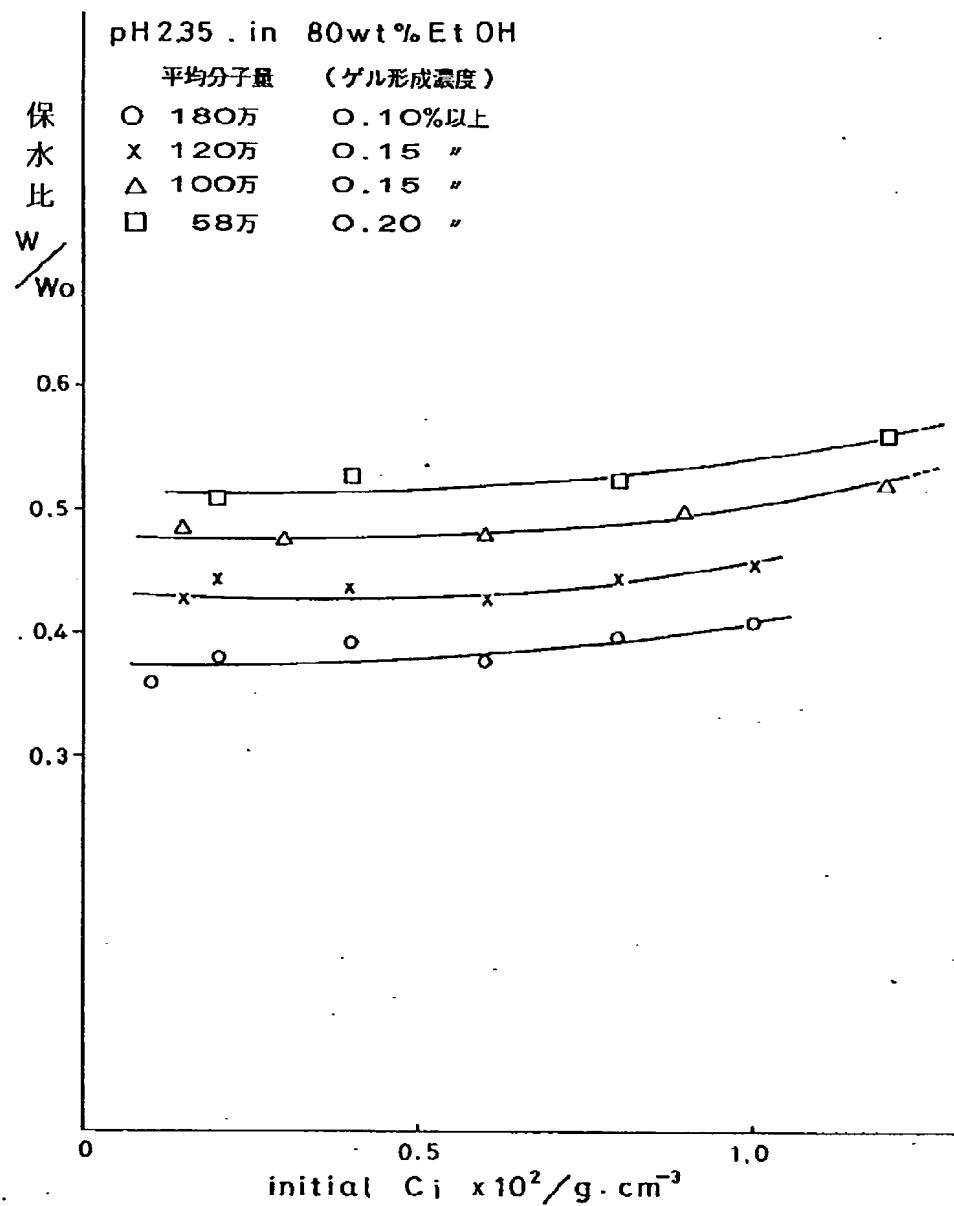
【図9】



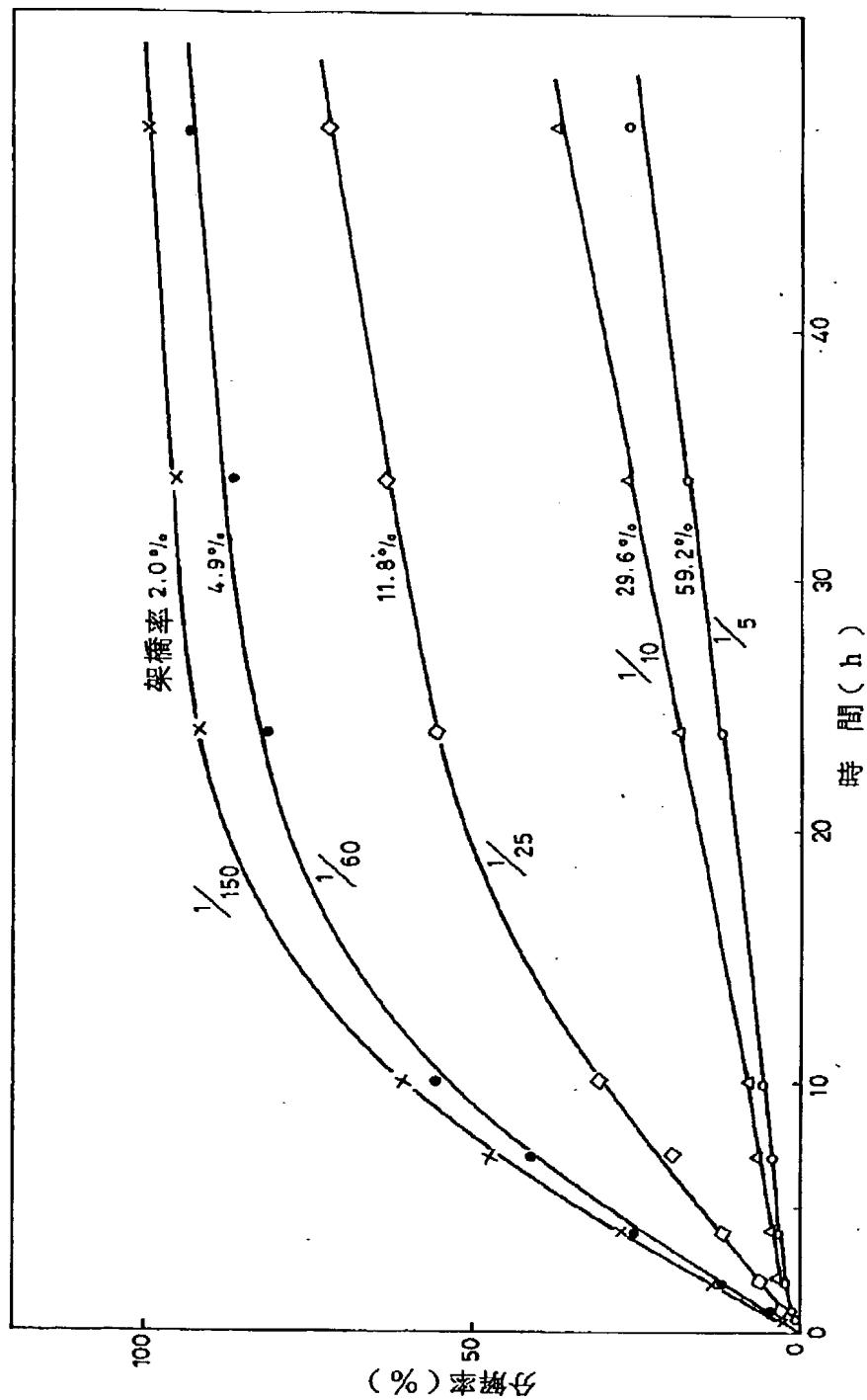
【図10】



【図11】



【図13】



PAT-NO: JP405140201A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 05140201 A  
TITLE: CROSSLINKED HYALURONIC ACID GEL AND  
ITS PRODUCTION  
PUBN-DATE: June 8, 1993

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME  
HARIKI, TOSHI  
YAMAGUCHI, MICHIIRO

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME SHISEIDO CO LTD	COUNTRY N/A
-------------------------	----------------

APPL-NO: JP03335750

APPL-DATE: November 25, 1991

INT-CL (IPC): C08B037/08

## ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain a rigid crosslinked hyaluronic acid gel highly resistant to enzymatic decomposition by gelling hyaluronic acid which is a biocomponent under specified conditions and crosslinking the obtained gel with an epoxy compound.

CONSTITUTION: The objective gel is formed by crosslinking cured hyaluronic acid containing an aqueous solution with an epoxy compound. For example, it is produced by putting a hyaluronic acid solution containing an uncrosslinked epoxy compound at a pH of 2.0-3.8 in 20-80wt.%

water-soluble organic solvent to  
from cured hyaluronic acid and crosslinking the cured  
product.

COPYRIGHT: (C) 1993, JPO&Japio